



Opis przypadku 45-letniego mężczyzny z zespołem POEMS skierowanego na leczenie usprawniające

POEMS syndrome in a 45-year-old man referred to a rehabilitation program – a case report

MAREK TRADECKI, ANDRZEJ POZOWSKI, MAŁGORZATA PAPROCKA-BOROWICZ,
JADWIGA KUCIEL-LEWANDOWSKA

Katedra Fizjoterapii Wydziału Nauk o Zdrowiu, Akademia Medyczna, Wrocław

STRESZCZENIE

Cel. Celem pracy jest przedstawienie przypadku mężczyzny z zespołem POEMS (akronim z objawów: polineuropatii, organomegalii, endokrynopatii, monoklonalnej gammopatii, skórnych zmian), który we wrześniu 2011 roku trafił na oddział rehabilitacji w celu leczenia usprawniającego.

Przypadek. Ostateczne rozpoznanie choroby ustalono w maju 2011 roku, pierwsze objawy pojawiły się u pacjenta w 2007 roku. W toku diagnostyki potwierdzono w kończynach neuropatię czuciowo-ruchową, a także inne charakterystyczne objawy zespołu. Pacjenta leczono chemioterapią wspomaganą autologicznym przeszczepem komórek macierzystych.

Komentarz. Mężczyzna przebywał na oddziale rehabilitacji pięć tygodni, został wypisany z poprawą siły mięśniowej w zakresie kończyn dolnych.

SUMMARY

Objective. We present a case of 45-year-old man with POEMS syndrome (the name is an acronym deriving from the main features of the syndrome: polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal proteins, and skin disorders). The patient was admitted to a rehabilitation ward in September 2011.

Case report. The final diagnosis was established in May 2011, while his initial symptoms had emerged in 2007. In the course of the diagnostic process the patient developed sensorimotor polyneuropathy in the upper and lower limbs, as well as other characteristic symptoms. In June 2011 he had chemotherapy supported by autologous stem cell transplantation.

Commentary. After the five-week rehabilitation program the patient was discharged with improved muscle strength in his lower limbs.

Słowa kluczowe: zespół POEMS / polineuropatia czuciowo-ruchowa / rehabilitacja / endokrynopatie / organomegalia / gammopatia monoklonalna

Key words: POEMS syndrome / sensorimotor polyneuropathy / rehabilitation / organomegaly / endocrinopathy / monoclonal proteins

Zespół POEMS jest opisywany w literaturze także jako zespół Crow-Fukase lub zespół Takatsuki. Zespół ten wziął swoją nazwę od pierwszych liter objawów występujących w tej jednostce chorobowej czyli: polineuropatii, organomegalii, endokrynopatii, monoklonalnej gammopatii i skórnych zmian. Do tej pory na całym świecie rozpoznano jedynie kilkaset przypadków tego zespołu. Wiadomo, że choroba częściej występuje u mężczyzn, natomiast jej etiologia nie jest znana. Sugeruje się, że na rozwój choroby ma wpływ nadmiar następujących czynników: interleukiny 1, interleukiny 6, TNF alfa, VEGF. Celem pracy jest przedstawienie, na przykładzie 45-letniego chorego mężczyzny, przebiegu klinicznego zespołu POEMS oraz jego terapii z uwzględnieniem kinezyterapii. Należy zaznaczyć, że w literaturze światowej nie były do tej pory publikowane doniesienia

na temat skuteczności i roli rehabilitacji w zespole Takatsuki. Jest to zatem pierwsza praca poruszająca problem leczenia usprawniającego w tej chorobie.

OPIS PRZYPADKU

45-letni mężczyzna został skierowany do Oddziału Rehabilitacji z rozpoznaniem zespołu POEMS w celu wdrożenia leczenia usprawniającego. Jak wynika z wywiadu u pacjenta pierwsze objawy choroby wystąpiły u chorego cztery lata temu przed przyjęciem do szpitala. Pamięta, że miał wówczas okresowe zaburzenia równowagi, które nasilały się szczególnie w ciemności. Około dwa lata temu (w 2009 roku) pacjent zaobserwował zaburzenia czucia we wszystkich palcach rąk. Od końca 2010 roku niepokojące

objawy z układu nerwowego zaczęły się gwałtownie nasilać. Pacjent miał znaczne problemy z poruszaniem się i utrzymaniem równowagi. Od tego czasu rozwinął się czterokończynowy niedowład z niedoczulicą w zakresie obu rąk i przeczulicą w zakresie kończyn dolnych.

We wrześniu 2010 roku wykonano dodatkowe badania, które wykazały obecność gammapatii monoklonalnej. Znaleziono wówczas białko monoklonalne IgG lambda. Następnie w grudniu 2010 roku poszerzono diagnostykę o test immunofiksacji, na podstawie którego stwierdzono obecność monoklonalnego białka IgA lambda w surowicy. Jednocześnie we krwi wykazano podwyższony poziom kwasu moczowego (8,9 mg/dl). W badaniu PET (pozytronową emisyjną tomografią komputerową) wykonanym w styczniu 2011 roku wykryto powiększenie wątroby oraz liczne zmiany osteosklerotyczne w zakresie mostka, kręgosłupa, żeber, prawej łopatki i obu bioder. Badania laboratoryjne wykazały wysoki poziom ACTH (103,7 pg/ml) oraz wysoki poziom płytek krwi (462 tys/ μ l). Na przełomie marca i kwietnia 2011 roku pacjent był hospitalizowany w klinice chorób wewnętrznych skąd wypisany został z rozpoznaniami: podejrzenie zespołu POEMS, nieprawidłowa tolerancja glukozy, podejrzenie niedoczynności kory nadnerczy, hiperprolaktynemia, hiperurykemia, niedobór witaminy D3. Wdrożono substytucję hormonalną preparatem hydrokortyzonu w dawce 15 mg/die, zalecono także leczenie agonistą dopaminy (Bromergon) oraz suplementację preparatami wapnia i witaminy D3.

W maju 2011 roku pacjent udał się do *Mayo Clinic* w Rochester w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej, gdzie ostatecznie potwierdzono rozpoznanie zespołu POEMS. Po powrocie do Polski, w czasie pobytu na oddziale hematologii, przeprowadzono wysokodawkową chemioterapię (wg schematu MEL 200, tzn. podano dożylnie 200 miligramów melfalanu na 1 metr kwadratowy powierzchni ciała pacjenta – u naszego chorego wartość ta wynosiła 440 miligramów) wspomaganą autologicznym przeszczepem komórek macierzystych. W kontrolnym badaniu neurologicznym stwierdzano przyrost siły mięśniowej zginaczy i prostowników obu stawów skokowych. Ponadto w sierpniu 2011 roku pacjent został skonsultowany pulmonologicznie w warunkach ambulatoryjnych, gdzie postawiono rozpoznanie: zaburzenia restrykcyjne prawdopodobnie wynikające z zaburzenia ruchomości przepony w przebiegu polineuropatii.

W momencie przyjęcia do oddziału rehabilitacji pacjenta oceniono motorycznie na skali ASIA (tabl. 1). U pacjenta stwierdzano ponadto: przeczulicę w zakresie od połowy uda do palców stóp oraz niedoczulicę w zakresie obu rąk (po stronie grzbietowej i dłoniowej), zniesienie czucia głębokiego i ułożenia w kończynach dolnych. Pacjent chodził o dwóch kulach

łokciowych przy asekuracji osoby drugiej na krótkie dystanse, natomiast na dłuższe dystanse poruszał się przy pomocy wózka inwalidzkiego.

W trakcie pięcioletniego pobytu na oddziale stosowano kinezyterapię według indywidualnego programu: ćwiczenia oddechowe trybem przeponowym, ćwiczenia manualne, ćwiczenia koordynacji i równowagi, ćwiczenia czynne z dawkowanym oporem stawów ramiennych i stawów łokciowych, ćwiczenia czynno-bierne stawów biodrowych i stawów skokowych, ćwiczenia bierne palców obu stóp, ćwiczenia na rowerze i na rotorze.

Podczas hospitalizacji pacjent był konsultowany przez endokrynologa, który na podstawie wyników laboratoryjnych (TSH=4,18 μ IU/ml; fT4=0,89 ng/dl) rozpoznał niedoczynność tarczycy i zalecił stosowanie preparatu lewotyroksyny (25 μ g) 1xdziennie rano na czczo i kontrolę za 6 tygodni. Ze względu na utrzymujący się niski poziom testosteronu (139,8 ng/dl) zalecił także jedną ampułkę preparatu testosteronu co 4 tygodnie (250 mg/ml).

W wyniku leczenia usprawniającego uzyskano poprawę siły mięśniowej w kończynach dolnych (tabl. 1), poprawę statyki i dynamiki chodu (chód samodzielny o jednej kuli łokciowej na krótkie dystanse) oraz poprawę ogólnej sprawności ruchowej. Co ważne, rehabilitacja wpłynęła bardzo pozytywnie na samopoczucie pacjenta, który obserwując poprawę swojego stanu zdrowia był bardziej zmotywowany do dalszej rehabilitacji.

Tablica 1. Ocena siły mięśniowej mięśni wskaźnikowych w dniu przyjęcia i w dniu wypisu (wg skali Lovetta).

Table 1. Assessment of strength in indicator muscles on day of admission and discharge (Lovett scale).

Mięśnie wskaźnikowe	Dzień przyjęcia		Dzień wypisu	
	strona prawa	strona lewa	strona prawa	strona lewa
Zginacze stawu łokciowego	5	5	5	5
Zginacze stawu nadgarstkowego	3	3	3	3
Prostowniki stawu łokciowego	5	5	5	5
Zginacze palców (paliczek dalszy palca środkowego)	4	4	4	4
Odwodziciele palców (palec mały)	0	0	0	0
Zginacze stawu biodrowego	2	3	4	4
Prostowniki stawu kolanowego	3	3	4	4
Prostowniki stawu skokowego	2	2	2	2
Prostownik długi palucha	1	1	1	1
Zginacze stawu skokowego	2	2	4	4

KOMENTARZ

Zespół POEMS został po raz pierwszy opisany w Japonii jako rzadkie schorzenie wielonarządowe [1].

Średni wiek rozpoznania pacjenta z zespołem POEMS wynosi 51 lat [2]. Obecnie nie istnieje jeden test laboratoryjny, pozwalający na postawienie diagnozy zespołu POEMS. Aby potwierdzić jego rozpoznanie u pacjenta musi wystąpić jednocześnie parę objawów klinicznych. Chory powinien spełnić dwa duże kryteria (polineuropatia, dyskrazja plazmocytów) oraz przynajmniej jedno małe kryterium (choroba Castlemana, organomegalia, endokrynopatia, zmiany skórne, sklerotyczne zmiany kości, obrzęki) [2]. Często współistnieją w tym zespole także: pałaczkowatość paliczków, zmniejszenie masy ciała, trombocytoza, policytomia oraz potliwość. Możliwe jest również wystąpienie: nadciśnienia płucnego, choroby restrykcyjnej płuc, choroby zatorowo-zakrzepowej, bólów stawowych, kardiomiopatii zastoinowej, gorączki, obniżonego stężenia witaminy B12 [3]. Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego oraz podwyższony poziom białka CSF są także charakterystycznym objawem u pacjentów z zespołem POEMS [4].

Polineuropatia obwodowa jest podstawowym i niezbędnym objawem do postawienia rozpoznania zespołu POEMS [2]. Jest ona symetryczna i postępująca, z dominacją komponenty ruchowej [5]. U 67–84% chorych stwierdzane się endokrynopatie, z czego najczęściej występuje hipogonadyzm [2]. Inne endokrynopatie możliwe u pacjentów z zespołem POEMS to: ginekomastia, impotencja, brak miesiączki, nieprawidłowa tolerancja glukozy, niedoczynność tarczycy, choroba Addisona [4]. U 50% pacjentów w przebiegu choroby rozpoznawana jest organomegalia (hepatomegalia, splenomegalia) i/lub limfadenopatia. U dwóch trzecich chorych występują także zmiany skórne (hiperpigmentacja, hipertrichoza, akrocyjanaza, teleangiektazje) [2]. Sklerotyczne zmiany kości wynikają w zespole POEMS z rozrostu komórek plazmatycznych w szpiku [6]. Ponadto łagodne pogorszenie funkcji nerek jest znacznie częstsze niż przypuszczano do tej pory [7]. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe nie należą do klasycznego obrazu choroby, ale mogą towarzyszyć układowym manifestacjom tego schorzenia [1]. Badacze sugerują, że rozpoznanie zespołu POEMS nie jest łatwe ze względu na szerokie spektrum możliwych objawów klinicznych [8].

Patogeneza zespołu POEMS do chwili obecnej nie jest w pełni poznana [9]. U chorych z zespołem POEMS obserwowane są w surowicy krwi wyższe poziomy IL-1, TNF-alfa i IL-6 oraz niższy poziom TGF-beta1. Dobrym markerem do rozpoznania zespołu POEMS może być VEGF. Nadprodukcja tego czynnika stwierdzana w surowicy krwi jest patognomiczna dla zespołu POEMS [2]. Do dnia dzisiejszego nie opracowano żadnych standardów dotyczących leczenia pacjentów z zespołem Takatsuki. Pacjenci z dominującą w obrazie klinicznym sklerotyzacją kości (ogniska pojedyncze lub na ograniczonym obszarze [3]) powinni

być w pierwszej kolejności leczeni radioterapią [2]. Poza radioterapią w leczeniu zespołu POEMS oceniano także wiele innych strategii, tj. plazmaferezę, leczenie interferonem alfa, leczenie kortykosteroidami, leczenie azatiopryną, autologiczny przeszczep komórek macierzystych, leczenie tamoksifenem, leczenie kwasem trans-retinowym [2]. Po zastosowaniu wymienionych strategii nie obserwowano jednak spektakularnego efektu leczniczego. Obiecujące rezultaty w leczeniu pacjentów z zespołem POEMS daje natomiast połączenie wysokodawkowej chemioterapii melfalanem z autologicznym przeszczepem komórek macierzystych [2] (tak jak w przedstawionym przypadku). Dzięki tej terapii dochodzi do zmniejszenia objawów polineuropatii i normalizacji wartości czynnika VEGF we krwi [10]. W niektórych krajach, z powodu wysokiej ceny autologicznego przeszczepu komórek macierzystych, nie każdy pacjent może sobie pozwolić na taką terapię (prezentowany pacjent otrzymał takie leczenie bezpłatnie, w ramach ubezpieczenia zdrowotnego). Ponadto, starsi pacjenci i pacjenci z poważnymi chorobami narządów wewnętrznych nie są kwalifikowani do tego rodzaju leczenia ze względu na duże ryzyko powikłań systemowych. Dlatego właśnie zachodzi potrzeba opracowania skutecznej i bezpiecznej terapii dla wszystkich pacjentów, w tym także chorych z uboższych krajów [11]. Niektóre badania udowadniają, że kombinacja melfalanu i deksametazonu jest bardzo efektywna i mniej obciążająca organizm ludzki od autologicznego przeszczepu komórek macierzystych [11]. U pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia transplantacyjnego, powinno być także rozważane leczenie talidomidem [10]. Jego zastosowanie ograniczają jednak działania niepożądane pod postacią zaostrzenia polineuropatii, które występują u wielu chorych [3]. W przyszłości powinno się rozważyć terapię większej grupy chorych z zespołem POEMS przy użyciu lenalidomidu, bortezomibu oraz bewacizumabu (p/ciał monoklonalnych przeciw VEGF) [10], ponieważ prowadzone obecnie badania nad tymi substancjami dają obiecujące wyniki leczenia. Stałym elementem postępowania terapeutycznego u pacjentów z zespołem Crow-Fukase powinna być rehabilitacja mająca na celu poprawę zakresu ruchomości czynnej stawów oraz poprawę siły mięśniowej zespołów dynamicznych kończyn (w zależności od stanu pacjenta: ćwiczenia bierne, czynno-bierne, wspomagane, czynne wolne, czynne z dawkowanym oporem). W trakcie ustalania leczenia usprawniającego należy zaplanować także ćwiczenia koordynacji i równowagi, dzięki którym chorzy poprawiają statykę i dynamikę chodu (samodzielnego lub przy pomocy zaopatrzenia ortopedycznego, np. kul łokciowych).

Czas przeżycia pacjentów z zespołem Takatsuki waha się średnio od 12 do 165 miesięcy od momentu rozpoznania [1]. Pomimo, że zespół POEMS jest

chorobą przewlekłą i średnia długość życia wynosi powyżej 5 lat, jakość życia pacjentów jest zła z powodu rozwoju polineuropatii obwodowej [11]. Długoterminowe wyniki leczenia tej jednostki chorobowej są nie do końca znane ze względu na rzadkość schorzenia [5]. W diagnostyce różnicowej należy brać pod uwagę: szpiczaka mnogiego, łagodną monoklonalną gammopatię, amyloidozę, krioglobulinemię [3]. W przypadku zespołu Crow-Fukase neuropatię stwierdzamy w 100% przypadków. Należy pamiętać, że występuje tu przede wszystkim polineuropatia ruchowa, podczas gdy w innych jednostkach chorobowych mamy do czynienia głównie z polineuropatią czuciową. Istotne jest także poszukiwanie u chorego zmian kostnych, które w zespole POEMS mogą mieć charakter sklerotyczny i lityczny (w szpiczaku mnogim tylko lityczny) [3].

Przedstawiony przypadek mężczyzny z zespołem POEMS pokazuje, że schorzenie to jest problemem interdyscyplinarnym, a chory powinien stale pozostawać pod opieką wielu specjalistów w tym: neurologa, endokrynologa, hematologa, pulmonologa, ale także lekarza rehabilitacji medycznej. Do tej pory nie ma ustalonych jasnych standardów postępowania w leczeniu zespołu Takatsuki, w tym standardów leczenia usprawniającego. Aby tego dokonać niezwykle istotne jest stałe monitorowanie pacjentów, u których rozpoznano tą jednostkę chorobową. Należy zaznaczyć, że postępowanie rehabilitacyjne powinno być traktowane jako integralny element leczenia już od momentu rozpoznania choroby, w trakcie terapii innymi dostępnymi metodami.

PIŚMIENNICTWO

1. Dogan S, Beyazit Y, Shorbagi A, Koklu S, Ustunel S, Guler N, Uner A. Gastrointestinal involvement in POEMS syndrome: a novel clinical manifestation. *Postgrad Med J.* 2005; 81: e12.
2. Nguyen VH. POEMS syndrome diagnosed 10 years after disabling peripheral neuropathy. *Case report med.* 2011: 126209.
3. Lizis-Kolus K, Kowalska A, Nowakowska-Domagala M. The POEMS syndrome with coexisting endocrinopathy-case report. *Polish Journal of Endocrinology.* 2007; 3: 238–243.
4. Jackson A, Burton IE. A case syndrome associated with essential thrombocythaemia and dermal mastocytosis. *Postgrad Med J.* 1990; 66: 761–767.
5. Kuwabara S, Hattori T, Shimoe Y, Kamitsukasa I. Long term melphalan-prednisolone chemotherapy for POEMS syndrome. *Journal of neurology, Neurosurgery and Psychiatry.* 1997; 63: 385–387.
6. Nowak K, Krzemiński S, Mendrek W, Hołowiecki J. Leukemic form of POEMS-syndrome-a case report. *Acta Haematologica Polonica.* 2003; 3: 375–382.
7. Stankowski-Drengler T, Gertz M, Katzmann J, Lacy MQ, Kumar S, Leung M, Hayman SR, Buadi F, Kyle RA, Rajkumar SV, Dispenzieri A. Serum immunoglobulin free light chain measurements and heavy chain isotype usage provide insight into disease biology in patients with POEMS syndrome. *Am J Hematol.* 2010; 85 (6): 431–434.
8. Rosser G, Reitbock P, Gray M, Warwicker P. Successful stabilization of nephropathy in a patient with POEMS syndrome on treatment with mycophenolate and steroids: a case report. *J. Med. Case Reports.* 2010; 4: 63.
9. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, Rajkumar SV, Therneau TM, Larson DR, Greipp PR, Witzig TE, Basu R, Suarez GA, Fonseca R, Just JA, Gertz MA. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood.* 2003; 101 (7): 2496–2506.
10. Kuwabara S. New treatment strategy for Crow-Fukase (POEMS) syndrome. *Rinsho Shinkeigaku.* 2010; 50 (11): 794–796.
11. Jian Li, Wei Zhang, Ming-Hui Duan, Hong-Zhi Guan, Wei-Guo Zhu, Zhuang Tian, Dao-Bin Zhou. Combination of melphalan and dexamethasone for patients with newly diagnosed POEMS syndrome. *Blood.* 2011; 117 (24): 6446–6449.

Nadesłano/Submitted: 16.03.2012. Zrecenzowano/Reviewed: 10.04.2012. Przyjęto/Accepted: 30.04.2012.

Adres/Address: lek. Marek Tradecki; ul. Horbaczewskiego 73/6; 54–130 Wrocław; e-mail: marektradecki@poczta.fm